

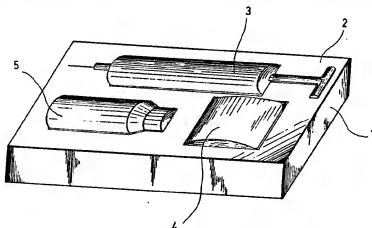


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|  |   |   |
|--|---|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :<br><b>C01B 25/32</b>   | <b>A1</b>   | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/02411</b><br>(43) Date de publication internationale: 3 février 1994 (03.02.94) |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00726</p> <p>(22) Date de dépôt international: 15 juillet 1993 (15.07.93)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité:<br/>92/09019 20 juillet 1992 (20.07.92) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): AMP MEDICAL [FR/FR]; 24, rue Francis-de-Pressensé, F-69100 Villeurbanne (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et<br/>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : LACOUT, Jean-Louis [FR/FR]; 36, rue de la Colombette, F-31000 Toulouse (FR). MEJDOUBI, Elmiloud [MA/MA]; Rue 1, Maison 74, Village Elmir Ali, Oujda (MA).</p> | <p>(74) Mandataire: BARRE, Philippe; Cabinet Barre-Laforgue &amp; Associés, 95, rue des Amidonniers, F-31000 Toulouse (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, FI, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Publiée</b><br/><i>Avec rapport de recherche internationale.</i><br/><i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p> |   |

(54) Title: METHOD FOR PREPARING PHOSPHOCALCIUM HYDROXYAPATITE, USE THEREOF FOR BONE OR TOOTH FILLING OR FOR MOULDING PARTS, AND PRODUCTS USED THEREIN

(54) Titre: PROCÉDE D'OBTENTION D'HYDROXYAPATITE PHOSPHORALCAIQUE, APPLICATIONS AU COMPLEMENT OSSEUX OU DENTAIRE, OU AU MOULAGE DE PIÉCES, ET PRODUITS UTILISÉS



## (57) Abstract

A method for preparing phosphocalcium hydroxyapatite (HAP), wherein a powdered mixture of monocalcium phosphate (MCP), tricalcium phosphate (TCP) and tetracalcium phosphate (TTCP) is reacted with water in the presence of a water-soluble glycerophosphate, particularly sodium glycerophosphate (NaGP), whereby a stoichiometric or virtually stoichiometric hydroxyapatite having variable setting times and being particularly suitable for surgical use, may be obtained.

## (57) Abrégé

L'invention concerne un procédé d'obtention d'hydroxyapatite phosphocalcique (HAP). Ce procédé consiste à mélanger, sous forme de poudre, un phosphate monocalcique (MCP), un phosphate tricalcique (TCP) et un phosphate tétracalcique (TTCP), et à faire réagir le mélange avec de l'eau en présence d'un glycérophosphate soluble dans l'eau, en particulier glycérophosphate de sodium (NaGP). Le procédé de l'invention permet d'obtenir une hydroxyapatite stoechiométrique ou quasi stoechiométrique, avec des temps de prise modulables, en particulier compatibles avec une utilisation chirurgicale.

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

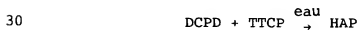
|    |                           |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Autriche                  | FR | France                                     | MR | Mauritanie            |
| AU | Australie                 | GA | Gabon                                      | MW | Malawi                |
| BB | Barbade                   | GB | Royaume-Uni                                | NE | Niger                 |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée                                     | NL | Pays-Bas              |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce                                      | NO | Norvège               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                    | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                    | PL | Pologne               |
| BR | Brsil                     | IT | Italie                                     | PT | Portugal              |
| BY | Blarus                    | JP | Japon                                      | RO | Roumanie              |
| CA | Canada                    | KP | République populaire démocratique de Corée | RU | Fédération de Russie  |
| CF | République Centrafricaine | KR | République de Corée                        | SD | Soudan                |
| CG | Congo                     | KZ | Kazakhstan                                 | SE | Suède                 |
| CH | Suisse                    | LJ | Liechtenstein                              | SI | Slonie                |
| CI | Côte d'Ivoire             | LK | Sri Lanka                                  | SK | République slovaque   |
| CM | Cameroun                  | LJ | Luxembourg                                 | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LV | Lettonie                                   | TD | Tchad                 |
| CS | Tchécoslovaquie           | MC | Monaco                                     | TG | Togo                  |
| CZ | République tchèque        | MG | Madagascar                                 | UA | Ukraine               |
| DE | Allemagne                 | ML | Mali                                       | US | Etats-Unis d'Amérique |
| DK | Danemark                  | MN | Mongolie                                   | UZ | Ouzbékistan           |
| ES | Espagne                   |    |  | VN | Viet Nam              |
| FI | Finlande                  |    |  |    |                       |

PROCEDE D'OBTENTION D'HYDROXYAPATITE PHOSPHOCALCIQUE,  
APPLICATIONS AU COMPLEMENT OSSEUX OU DENTAIRE,  
OU AU MOULAGE DE PIECES, ET PRODUITS UTILISES

5 L'invention concerne un procédé d'obtention  
d'hydroxyapatite phosphocalcique (HAP) de formule  
stoechiométrique  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ou de formule proche. Elle  
s'étend à des applications dudit procédé, en particulier  
pour préparer une pâte de comblement dentaire ou osseux, ou  
10 pour mouler des pièces à usage chirurgical ou prothétique.

Les hydroxyapatites phosphocalciques et en  
particulier l'hydroxyapatite stoechiométrique sont bien  
connues à ce jour et utilisées dans le domaine chirurgical  
ou dentaire en raison de leurs propriétés de  
15 biocompatibilité et d'ostéorestauration ; elles sont  
notamment utilisées pour le comblement parodontal, le  
recouvrement des prothèses ou encore comme support de  
principe actif à diffusion locale lente.

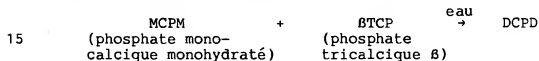
Les études concernant la préparation  
20 d'hydroxyapatite sont nombreuses. La publication suivante :  
"Y. FUKASE et al, Setting reactions and compressive  
strengths of calcium phosphate cements, J. Dent. Res.  
December 1990, vol. 69, n° 12, pages 1852-1856" fait le  
point sur les procédés proposés, et décrit, entre autres,  
25 un procédé d'obtention d'apatite consistant à faire réagir  
en présence d'eau, de la brushite  $\text{Ca HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (DCPD) et  
du phosphate tétracalcique  $\text{Ca}_4 \text{P}_2 \text{O}_9$  (TTCP). Toutefois, la  
réaction visée :



est une réaction très lente à température ordinaire  
(plusieurs heures), et les temps de prises conduisant à  
l'hydroxyapatite solide sont incompatibles avec la durée  
d'une intervention chirurgicale ou dentaire qui doit être  
35 aussi courte que possible. Pour raccourcir ce temps de  
prise, on a proposé d'ajouter de l'acide phosphorique à la  
pâte au moment de la réaction, mais le contrôle de la  
réaction est alors très difficile et celle-ci engendre des  
apatites non stoechiométriques de qualités mécaniques

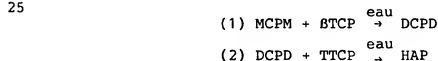
moindres, ayant une solubilité trop élevée. D'autres réactions sont également proposées dans ce document, par exemple la réaction du phosphate monocalcique  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$  (MCP) sur le phosphate tétracalcique (TTCP) pour  
 5 conduire également à une hydroxyapatite. Mais là aussi, les temps de prises sont longs et les qualités mécaniques du produit obtenu sont insatisfaisantes.

Par ailleurs, la publication "A.A. MIRTCHI et al, Calcium phosphate cements : study of the  
 10  $\beta$ -tricalcium phosphate-monocalcium phosphate system, Biomaterials, vol. 10, pages 475-480, 1989" décrit la réaction suivante, conduisant à la brushite DCPD :



Toutefois, la brushite (DCPD) n'est pas une hydroxyapatite et n'en a pas les qualités (biocompatibilité médiocre ; pas de caractère  
 20 d'ostéorestauration ; très grande solubilité...). Le temps de prise est très court et serait de toute façon peu compatible avec une intervention chirurgicale.

On pourrait imaginer de combiner les deux réactions précitées :



pour conduire à de l'hydroxyapatite à partir des trois  
 30 phosphates calciques MCPM, BTCP et TTCP. Toutefois, la première réaction (1) étant très rapide et la seconde (2) très lente, on obtient aussitôt des grumeaux de DCPD qui se solidifient et demeurent séparés du TTCP : aucune prise en masse n'apparaît dans l'heure qui suit le début de la  
 35 réaction, le matériau obtenu étant un matériau hétérogène pulvérulent, parsemé de grumeaux, totalement inutilisable ; les essais des inventeurs ont montré qu'en présence d'un excès d'eau, ce matériau évolue en une dizaine d'heures environ pour conduire à un solide apatitique présentant de  
 40 très mauvaises qualités mécaniques.

La présente invention se propose de fournir

un nouveau procédé d'obtention d'hydroxyapatite phosphocalcique (HAP), stoechiométrique ou quasi-stoechiométrique.

- Un objectif de l'invention est de fournir un procédé bénéficiant de temps de prise compatibles avec une utilisation chirurgicale en comblement, en particulier de l'ordre de 5 à 45 minutes.

Un autre objectif est de permettre de moduler le temps de prise en fonction de l'application.

- Un autre objectif est de fournir une hydroxyapatite bénéficiant de qualités mécaniques améliorées par rapport à celles obtenues par les procédés connus.

- Un autre objectif est de permettre une réduction du coût global des matières premières nécessaires.

- A cet effet, selon le procédé d'obtention de HAP conforme à l'invention, on mélange du phosphate monocalcique (MCP), du phosphate tricalcique (TCP) et du phosphate tétracalcique (TTCP) et on fait réagir le mélange avec de l'eau en présence d'un glycérophosphate soluble dans l'eau.

- Les expérimentations ont montré qu'en présence du glycérophosphate, le mélange des trois phosphates réagit à température ambiante avec l'eau pour donner une pâte homogène (sans grumeaux) qui fait prise dans un temps fonction de la proportion de glycérophosphate dans le mélange et des proportions relatives des différents phosphates du mélange ; ce temps de prise peut en particulier, pour les applications chirurgicales, être ajusté entre 5 et 45 minutes. Le glycérophosphate modifie la cinétique des réactions par un mécanisme encore inexpliqué. Après la prise, le solide homogène et massif obtenu évolue lentement sans se désagréger pour conduire à une hydroxyapatite de bonne qualité mécanique, ayant d'excellentes propriétés d'ostéorestauration.

Il convient de souligner que la prise et le durcissement s'effectuent aussi bien en milieu humide qu'en

milieu sec, ce qui rend le procédé particulièrement bien adapté aux applications chirurgicales ou dentaires.

On utilise de préférence le glycérophosphate de sodium (Na GP) comme adjuvant, en raison de ses propriétés de grande solubilité. La mise en oeuvre du procédé peut en particulier consister à mettre préalablement le glycérophosphate en solution dans de l'eau, puis à incorporer la solution obtenue au mélange des trois phosphates avec un brassage pour homogénéiser la pâte avant sa prise.

Les qualités mécaniques de l'hydroxyapatite obtenues sont meilleures en utilisant le phosphate monocalcique monohydraté (MCPM) et le phosphate tricalcique bêta ( $\beta$ TCP).

Selon un mode de mise en oeuvre préféré, le mélange des trois phosphates est réalisé de sorte que le rapport atomique Ca/P du mélange soit compris entre 1,60 et 1,70 et que la proportion molaire des phosphates dans ledit mélange soit la suivante :

- proportion de MCP comprise entre 3 et 20 %,
- proportion de TCP comprise entre 6,6 et 57 %,
- proportion de TTCP comprise entre 40 et 73 %.

Le temps de prise peut être ajusté en jouant sur les proportions des trois phosphates dans les plages précitées, mais surtout en jouant sur la quantité de glycérophosphate ajoutée. Ce temps de prise peut également être modifié dans le sens d'un accroissement en faisant subir au préalable au mélange de phosphates une humidification, suivie d'un séchage. L'humidification amorce une transformation du mélange, et le séchage arrête celle-ci : l'on constate que le temps de prise est ensuite d'autant plus long que l'humidification a été plus importante. En outre, on a pu constater que l'ajout à la solution de glycérophosphate, d'acide phosphorique (proportion pondérale d'acide phosphorique dans la solution comprise entre 0,3 % et 4 %) entraîne une réduction du temps de prise, d'autant plus importante que cette proportion est élevée dans la plage précitée (au-delà de

4 %, le temps de prise se stabilise).

Il est à noter que l'utilisation simultanée des trois phosphates MCP, TCP, TTCP donne un degré de liberté supplémentaire (par rapport à un des procédés connus mettant en oeuvre une seule réaction) pour choisir les proportions du mélange ; pour une qualité donnée d'hydroxyapatite (rapport atomique donné entre 1,60 et 1,70, temps de prise donné...), l'on peut ainsi choisir le mélange le moins coûteux, généralement celui qui contient  
10 le minimum de TTCP (produit le plus cher).

Les conditions optimales de mise en oeuvre du procédé semblent être les suivantes :

. solution aqueuse réalisée de façon que la proportion de glycérophosphate soit comprise entre 0,4 et  
15 0,8 g par  $\text{cm}^3$  d'eau,

. incorporation d'un volume compris entre 0,3 et 0,8  $\text{cm}^3$  de solution par gramme de mélange de phosphates.

En outre, les trois phosphates sont  
20 avantageusement mélangés sous forme de poudre de granulométrie inférieure à 150 microns.

L'invention vise en particulier une première application du procédé pour préparer une pâte de comblement dentaire ou osseux, destinée à être mise en  
25 place avant durcissement en vue de faire prise in situ et de former l'hydroxyapatite dans le site.

Par "comblement" on entend aussi bien le remplissage d'une cavité osseuse, que la mise en place de la pâte dans l'intervalle situé entre une prothèse et l'os  
30 récepteur ou le remplissage de l'espace séparant deux parties osseuses.

La pâte obtenue est particulièrement adaptée à ces utilisations chirurgicales ou dentaires en raison notamment des durées de prise optimales pour ce type  
35 d'utilisation, de la préparation à froid et de la très faible exothermicité des réactions.

Il est possible d'ajouter au mélange de phosphates ou à la solution aqueuse incorporée audit

mélange, un additif biosoluble, tel que collagène ou ADN (de préférence ajouté au mélange de phosphates pour des raisons de stérilisation et de conservation), susceptible de créer ultérieurement une porosité dans le matériau  
5 apatitique, ou encore d'ajouter un principe actif en vue de sa libération lente dans le site osseux.

Une autre application du procédé pour la réalisation de pièces moulées consiste à injecter dans un moule la pâte avant durcissement et à calciner  
10 l'hydroxyapatite en forme (après durcissement et démoulage) en vue d'obtenir une pièce frittée à usage chirurgical ou prothétique. La calcination est conduite selon des protocoles classiques en plusieurs phases (1150° C à 1200° C). De telles pièces parfaitement biocompatibles  
15 peuvent notamment consister en pièces implantables telles que vis, racines dentaires, vertèbres ou phalanges artificielles, osselets auriculaires, boutons poreux de diffusion.

Par ailleurs, l'invention s'étend, en tant  
20 que produit nouveau, au ciment utilisé dans le procédé défini précédemment, comprenant un mélange de phosphate monocalcique (MCP), phosphate tricalcique (TCP) et phosphate tétracalcique (TTCP) ; ce ciment hydraulique (c'est-à-dire apte à faire prise également en milieu humide  
25 ou aqueux) est particulièrement bien adapté aux applications chirurgicales ou dentaires, ou pour fabriquer par moulage des pièces à usage chirurgical ou prothétique comme décrit ci-dessus.

Le ciment hydraulique conforme à  
30 l'invention est avantageusement constitué par un mélange se présentant sous forme de poudre de granulométrie inférieure à 150 microns, et comprenant le phosphate monocalcique monohydraté (MCPM), le phosphate tricalcique bêta (BTCP) et le phosphate tétracalcique (TTCP) dans les proportions  
35 molaires suivantes :

- proportion de MCPM comprise entre 3 et 20 %,
- proportion de BTCP comprise entre 6,6 et 57 %,
- proportion de TTCP comprise entre 40 et 73 %.



L'invention s'étend enfin à un matériel spécifique pour la mise en oeuvre de l'application chirurgicale ou dentaire sus-évoquée ; ce matériel est constitué par un set comprenant une dose de ciment tel que

5 ci-dessus défini, conditionnée de façon stérile, un conteneur de solution aqueuse de glycérophosphate conditionnée de façon stérile, et des moyens d'injection d'une dose de solution dans la dose de ciment. Ces moyens d'injection peuvent être constitués par une seringue

10 d'injection de capacité adaptée à la dose de solution à injecter.

La description qui suit présente des exemples de préparation de ciments hydrauliques conformes à l'invention, des exemples de mise en oeuvre du procédé, et

15 un mode de réalisation d'un set dentaire.

La figure unique du dessin est une vue en perspective de ce set dentaire.

Les méthodes d'analyse utilisées sont dans tous les cas des méthodes classiques de la chimie et/ou de la physique du solide :

20

- diffraction des rayons X : la diffraction des rayons X permet de mettre en évidence la structure cristallographique en effectuant le dénombrement, la classification et la détermination des positions des raies.

25 Un examen plus poussé permet en outre de définir les paramètres cristallins de la maille, et de donner une idée (largeur des raies) de l'état de cristallisation. Enfin, la diffraction des rayons X permet de s'assurer, à la sensibilité de la méthode, de la pureté du composé,

30 - spectrométrie d'absorption infrarouge : la spectrométrie d'absorption infrarouge permet de mettre en évidence les liaisons dans des groupements atomiques. Dans le cas des apatites on peut en particulier mettre en évidence :

35 . les ions hydroxyde : bandes à 3 560 et 740  $\text{cm}^{-1}$ ,

. les ions carbonate : domaine 1 420  $\text{cm}^{-1}$ ,

. les bandes phosphate et plus particulièrement la bande due aux ions  $\text{HPO}_4^{--}$  : bande à  $830\text{ cm}^{-1}$ ,

EXEMPLE 1 : préparation et mise en oeuvre d'un ciment  
5 (prise en 5 minutes)

Ciment hydraulique :

On prépare un mélange de 50 grammes d'une poudre formée de :

- 36,1 grammes de phosphate tétracalcique
- 10  $[\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9]$  (% pondéral = 72,2 , soit en proportion molaire : 66,67 %),
- 7,7 grammes de phosphate tricalcique  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$  (% pondéral = 15,3 , soit en proportion molaire : 16,67 %),
- 15 - 6,2 grammes de phosphate monocalcique monohydraté  $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$  (% pondéral = 12,5 , soit en proportion molaire : 16,67 %).

Chacune de ces poudres de qualité pharmaceutique a été préalablement tamisée et seule la  
20 fraction inférieure à  $125\text{ }\mu\text{m}$  a été retenue. Le mélange est soigneusement homogénéisé par broyage. Le rapport Ca/P du mélange est égal à 1,67.

Par ailleurs, on prépare une solution contenant 0,6 gramme de glycérophosphate de sodium par  $\text{cm}^3$   
25 d'eau. On possède alors les deux constituants solide et liquide du ciment hydraulique. Ces deux constituants sont stérilisés.

Mise en oeuvre :

Pour obtenir la prise, on prend 5 grammes  
30 du mélange auquel on ajoute progressivement  $2\text{ cm}^3$  de la solution de glycérophosphate ( $0,4\text{ cm}^3$  de solution par gramme de mélange). On mélange par brassage au moyen d'une spatule. La prise se fait au bout de 5 minutes.

Une analyse immédiate par diffraction des  
35 rayons X montre que le solide obtenu est constitué par :

- une phase brushite prédominante,
- une phase apatitique peu cristallisée.

Le mélange est ensuite laissé évoluer in

vitro en milieu humide ; le produit reste dur. Après 3 jours, l'analyse par diffraction des rayons X, montre que le solide obtenu est alors constitué exclusivement par de l'hydroxyapatite de formule voisine de  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ .

- 5 Cette préparation permet de préparer environ 6 g de matériau.

EXEMPLE 2 : préparation d'un échantillon fritté

- On prépare un ciment constitué par un mélange de TTCP, MCPM et BTCP selon les conditions décrites à l'exemple n° 1.

On prépare également une solution contenant 70 % d'eau et 30 % d'ammoniaque concentré (masse volumique :  $0,92 \text{ g/cm}^3$ ). On ajoute à cette solution 0,6 g de glycérophosphate de sodium par  $\text{cm}^3$ .

- 15 On mélange soigneusement 10 grammes de poudre et 4  $\text{cm}^3$  de solution jusqu'à obtenir une pâte homogène. On introduit immédiatement cette pâte dans un moule ayant la forme d'une vis. Elle fait prise au bout de 5 minutes environ ; on effectue le démoulage après une  
20 heure environ. La présence d'ammoniaque régularise la prise qui s'effectue de façon parfaitement uniforme (l'ammoniaque disparaît ensuite lors des traitements thermiques). La pièce obtenue est ensuite laissée en atmosphère saturée en humidité pendant 3 jours. On place ensuite la pièce moulée  
25 dans un four et on lui fait subir un cycle de calcination programmée :

- séchage de 10 heures à  $100^\circ \text{C}$ ,
- montée lente jusqu'à  $1300^\circ \text{C}$  :  
2° C/minute,
- 30 - palier de température à  $1300^\circ \text{C}$  pendant 4 heures,
- refroidissement jusqu'à  $900^\circ \text{C}$ ,
- recuit lent à  $900^\circ \text{C}$  : 2 heures,
- refroidissement jusqu'à température  
35 ordinaire.

La pièce obtenue est frittée et dure. L'examen par diffraction des rayons X montre que la phase est constituée uniquement par l'hydroxyapatite

stoechiométrique.

EXEMPLE 3 : préparation et mise en oeuvre d'un ciment (prise en 30 minutes)

On prépare un mélange de 50 grammes d'une  
5 poudre formée de :

- 36,1 grammes de phosphate tétracalcique  
[Ca<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>9</sub>] (% pondéral = 72,2 , soit en proportion molaire :  
66,67 %),

- 7,7 grammes de phosphate tricalcique B  
10 [Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] (% pondéral = 15,3 , soit en proportion  
molaire : 16,67 %),

- 6,2 grammes de phosphate monocalcique  
monohydraté [Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O] (% pondéral = 12,5 , soit en  
proportion molaire : 16,67 %).

15 Chacune de ces poudres de qualité  
pharmaceutique a été préalablement tamisée et seule la  
fraction inférieure à 125 µm a été retenue. Le mélange est  
soigneusement homogénéisé par broyage (rapport  
Ca/P = 1,67). Le mélange est ensuite humidifié de la façon  
20 suivante : on prépare une solution d'alcool éthylique à  
90 % (10 % d'eau) et on incorpore cette solution au mélange  
de phosphates à raison de 50 g de solution pour 100 g de  
solide, l'ensemble étant brassé pour l'homogénéiser ; l'on  
chauffe ensuite l'ensemble à 120° C de façon à faire  
25 évaporer l'alcool (durée de chauffage : 1 heure). L'alcool  
peut être remplacé par tout solvant inerte vis-à-vis du  
mélange de phosphates ; la température de chauffage du  
solide résiduel sera avantageusement ajustée en pratique  
entre 100° C et 150° C. Le mélange est alors broyé à  
30 nouveau pour homogénéisation.

On prépare une solution contenant  
0,6 gramme de glycérophosphate de sodium par cm<sup>3</sup> d'eau. On  
possède alors les deux constituants solide et liquide du  
ciment hydraulique. Ces deux constituants sont stérilisés.

35 Pour obtenir la prise, on prend 5 grammes  
du mélange auquel on ajoute progressivement 2 cm<sup>3</sup> de la  
solution de glycérophosphate. On mélange par brassage au  
moyen d'une spatule. La prise se fait au bout de 30 minutes

environ.

Les analyses donnent les mêmes résultats qu'à l'exemple 1.

EXEMPLE 4 : préparation et mise en oeuvre d'un ciment

5 On prépare un mélange de 50 grammes d'une poudre formée de :

- 25,67 grammes de phosphate tétracalcique  $[\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9]$  (% pondéral = 51,3 , soit en proportion molaire : 46,67 %),
- 10 - 21,82 grammes de phosphate tricalcique  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$  (% pondéral = 43,6 , soit en proportion molaire : 46,67 %),
- 2,52 grammes de phosphate monocalcique monohydraté  $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$  (% pondéral = 5,1 , soit en
- 15 proportion molaire : 6,67 %).

Chacune de ces poudres a été préalablement tamisée et seule la fraction inférieure à 125  $\mu\text{m}$  a été retenue. Le mélange est soigneusement homogénéisé par broyage (rapport Ca/P : 1,67).

20 Par ailleurs, on prépare une solution contenant 0,6 gramme de glycérophosphate de sodium par  $\text{cm}^3$  d'eau. On possède alors les deux constituants solide et liquide du ciment hydraulique. Ces deux constituants sont stérilisés.

25 Pour obtenir la prise, on prend 5 grammes du mélange auquel on ajoute progressivement 2  $\text{cm}^3$  de la solution de glycérophosphate. On mélange par brassage au moyen d'une spatule. La prise se fait au bout de 5 minutes.

Dans cet exemple, on a modifié les proportions des trois phosphates constitutifs du ciment tout en conservant le rapport Ca/P égal à 1,67 afin de diminuer la quantité du phosphate tétracalcique  $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$  (composé plus onéreux), et ce, en obtenant un temps de prise identique à celui de l'exemple 1.

35 EXEMPLE 5 : préparation et mise en oeuvre d'un ciment

On prépare un mélange de 50 grammes d'une poudre formée de :

- 36,1 grammes de phosphate tétracalcique

[Ca<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>9</sub>] (% pondéral = 72,2 , soit en proportion molaire : 67,67 %),

- 7,7 grammes de phosphate tricalcique B  
[Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] (% pondéral = 15,3 , soit en proportion  
5 molaire : 16,67 %),

- 6,2 grammes de phosphate monocalcique  
monohydraté [Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O] (% pondéral = 12,5 , soit en  
proportion molaire : 16,67 %).

Chacune de ces poudres a été préalablement  
10 tamisée et seule la fraction inférieure à 125 µm a été  
retenue. Le mélange est soigneusement homogénéisé par  
broyage (rapport Ca/P : 1,67).

Par ailleurs, on prépare une solution  
contenant 0,6 gramme de glycérophosphate de sodium par cm<sup>3</sup>  
15 d'eau. On possède alors les deux constituants solide et  
liquide du ciment hydraulique. Ces deux constituants sont  
stérilisés.

Pour obtenir la prise, on prend 5 grammes  
du mélange auquel on ajoute progressivement 4 cm<sup>3</sup> de la  
20 solution de glycérophosphate (c'est-à-dire deux fois plus  
qu'aux exemples précédents : 0,8 cm<sup>3</sup> de solution par gramme  
de mélange). On mélange par brassage au moyen d'une  
spatule. La prise se fait au bout de 7 minutes.

Le produit est analogue au produit de  
25 l'exemple n° 1 mais la dureté est plus faible, ce qui rend  
le produit bien adapté pour un comblement d'alvéoles  
dentaires après extraction.

EXEMPLE 6 : préparation et mise en oeuvre d'un ciment

On prépare un mélange de 50 grammes d'une  
30 poudre formée de :

- 26,65 grammes de phosphate tétracalcique  
[Ca<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>9</sub>] (% pondéral = 53,30 , soit en proportion  
molaire : 48,4 %),

- 20,57 grammes de phosphate tricalcique B  
35 [Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>] (% pondéral = 41,14 , soit en proportion  
molaire : 44,11 %),

- 2,84 grammes de phosphate monocalcique  
monohydraté [Ca(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O] (% pondéral = 5,68 , soit en

proportion molaire : 7,49 %).

Chacune de ces poudres a été préalablement tamisée et seule la fraction inférieure à 55  $\mu\text{m}$  a été retenue. Le mélange est soigneusement homogénéisé par  
5 broyage (rapport Ca/P : 1,67). Il est ensuite humidifié en y incorporant 25  $\text{cm}^3$  d'une solution eau-éthanol à 14 % en eau. Il est ensuite séché et chauffé à 120° C.

Par ailleurs, on prépare une solution contenant 0,6 gramme de glycérophosphate de sodium  
10 et 0,043 g d'acide phosphorique (densité 1,70) par  $\text{cm}^3$  d'eau. On possède alors les deux constituants solide et liquide du ciment hydraulique. Ces deux constituants sont stérilisés.

Pour obtenir la prise, on prend 5 grammes  
15 du mélange auquel on ajoute progressivement 2  $\text{cm}^3$  de la solution de glycérophosphate et d'acide phosphorique. On mélange par brassage au moyen d'une spatule. La prise se fait au bout de 15 minutes.

EXEMPLE 7 : préparation et mise en oeuvre d'un ciment

20 On prépare un mélange de 50 grammes d'une poudre formée de :

- 26,65 grammes de phosphate tétracalcique  $[\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9]$  (% pondéral = 53,30 , soit en proportion molaire : 48,4 %),

25 - 20,57 grammes de phosphate tricalcique B  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$  (% pondéral = 41,14 , soit en proportion molaire : 44,11 %),

- 2,84 grammes de phosphate monocalcique monohydraté  $[\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$  (% pondéral = 5,68 , soit en  
30 proportion molaire : 7,49 %).

Chacune de ces poudres a été préalablement tamisée et seule la fraction inférieure à 125  $\mu\text{m}$  a été retenue. Le mélange est soigneusement homogénéisé par  
broyage (rapport Ca/P : 1,67). Le mélange est ensuite  
35 humidifié en y incorporant 25  $\text{cm}^3$  d'une solution eau-éthanol à 14 % en eau. Il est ensuite séché et chauffé à 120° C.

Par ailleurs, on prépare une solution

contenant 0,6 gramme de glycérophosphate de sodium et de 0,043 g d'acide phosphorique (densité 1,70) par  $\text{cm}^3$  d'eau. On possède alors les deux constituants solide et liquide du ciment hydraulique. Ces deux constituants sont stérilisés.

- 5 Pour obtenir la prise, on prend 5 grammes du mélange auquel on ajoute progressivement 2,5  $\text{cm}^3$  de la solution de glycérophosphate et d'acide phosphorique. On mélange par brassage au moyen d'une spatule. La prise se fait au bout de 70 minutes.

- 10 La prise très lente de ce produit convient particulièrement au moulage de pièces destinées à être frittées.

EXEMPLE 8 : essai in vivo sur le lapin

- On prépare un ciment hydraulique formé d'un  
15 mélange identique à celui de l'exemple 1.

Par ailleurs, on prépare une solution contenant 0,6 gramme de glycérophosphate de sodium par  $\text{cm}^3$  d'eau.

- On prend 1 gramme du mélange auquel on  
20 ajoute progressivement 0,4  $\text{cm}^3$  de la solution de glycérophosphate. On mélange par brassage au moyen d'une spatule.

- Le mélange pâteux est introduit dans un tube en Téflon bouché à une seule extrémité ( $\Phi_{\text{int}} = 3 \text{ mm}$ ,  
25  $\Phi_{\text{ext}} = 5 \text{ mm}$  et longueur = 8 mm). Ce tube est inséré dans l'omoplate et la mandibule d'un lapin.

- Après 2 mois, le lapin est sacrifié. On effectue des coupes histologiques au niveau de l'implant et on fait des observations microscopiques pour apprécier la  
30 biocompatibilité du matériau. Aucune inflammation n'est constatée.

EXEMPLE 9 : exemple de set chirurgical

- Un conditionnement en carton 1 comprend une feuille intérieure en carton 2 pliée et agencée pour former  
35 trois logements, contenant l'un une seringue d'injection 3 de capacité de 20  $\text{cm}^3$ , l'autre un sachet 4 en matière plastique transparente souple contenant 50 g du mélange de poudres visé à l'exemple 1, le dernier un flacon 5 bouché



au moyen d'un caoutchouc butyl serti au moyen d'une bague d'aluminium, contenant 25 cm<sup>3</sup> environ de la solution visée à l'exemple 1.

Le conditionnement 1 est fermé par un  
5 couvercle en carton, et mis sous double emballage. L'ensemble est stérilisé au rayonnement gamma.

La mise en oeuvre pour opérer un comblement osseux consiste, après ouverture, à prélever une dose de 20 cm<sup>3</sup> de solution à travers le bouchon du flacon 5 au  
10 moyen de la seringue 3, à injecter cette dose à travers la paroi du sachet souple 4, à malaxer manuellement pendant 1 à 2 minutes le sachet, à l'ouvrir et à prélever la pâte pour la mettre en place.

## REVENDECATIONS

1/ - Procédé d'obtention d'hydroxyapatite phosphocalcique (HAP), caractérisé en ce que l'on mélange du phosphate monocalcique (MCP), du phosphate tricalcique (TCP) et du phosphate tétracalcique (TTCP) et en ce qu'on fait réagir le mélange avec de l'eau en présence d'un glycérophosphate soluble dans l'eau.

2/ - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir le mélange des trois phosphates en présence du glycérophosphate de sodium (NaGP).

3/ - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise le phosphate monocalcique monohydraté (MCPM) et le phosphate tricalcique bêta ( $\beta$ TCP) pour effectuer le mélange.

4/ - Procédé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le mélange des trois phosphates est réalisé de sorte que le rapport atomique Ca/P du mélange soit compris entre 1,60 et 1,70 et que la proportion molaire des phosphates dans ledit mélange soit la suivante :

- proportion de MCP comprise entre 3 et 20 %,
- proportion de TCP comprise entre 6,6 et 57 %,
- proportion de TTCP comprise entre 40 et 73 %.

5/ - Procédé selon l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, caractérisé en ce que :

- le glycérophosphate est préalablement mis en solution dans de l'eau,
- la solution obtenue est ensuite incorporée au mélange des trois phosphates avec un brassage pour homogénéiser la pâte avant sa prise.

6/ - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la solution aqueuse est réalisée de façon que la proportion de glycérophosphate soit comprise entre 0,4 et 0,8 g par  $\text{cm}^3$  d'eau.

7/ - Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on incorpore entre 0,3 et 0,8  $\text{cm}^3$

de solution par gramme de mélange de phosphates.

- 8/ - Procédé selon l'une des revendications 5, 6 ou 7, caractérisé en ce que l'on ajoute à la solution aqueuse de glycérophosphate de l'acide phosphorique de façon que la proportion pondérale d'acide phosphorique dans la solution soit comprise entre 0,3 % et 4 %.

- 9/ - Procédé selon l'une des revendications 5, 6, 7 ou 8, dans lequel les trois phosphates sont mélangés sous forme de poudre de granulométrie inférieure à 150 microns.

- 10/ - Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le mélange des trois phosphates est préalablement humidifié, puis chauffé.

- 11/ - Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le mélange des trois phosphates est préalablement humidifié en diluant dans un volume de solvant inerte vis-à-vis du mélange, la quantité d'eau nécessaire à l'humidification, en incorporant le liquide au mélange de phosphates, en homogénéisant l'ensemble et en faisant évaporer le solvant et en chauffant le solide résiduel à une température comprise entre 100° et 150° C.

- 12/ - Application du procédé conforme à l'une des revendications 1 à 11, pour préparer une pâte de comblement dentaire ou osseux, destinée à être mise en place avant durcissement en vue de former l'hydroxyapatite in situ.

- 13/ - Application selon la revendication 12, dans laquelle l'on ajoute un composé biosoluble au mélange de phosphates, en particulier du collagène ou de l'ADN.

- 14/ - Application selon l'une des revendications 12 ou 13, dans laquelle l'on ajoute un principe actif au mélange de phosphates ou à la solution incorporée à ce mélange.

- 15/ - Application du procédé conforme à l'une des revendications 1 à 11 pour fabriquer une pièce à usage chirurgical ou prothétique, dans laquelle l'on

injecte dans un moule la pâte avant durcissement et l'on calcine l'hydroxyapatite en forme en vue d'obtenir une pièce frittée.

16/ - Application selon la  
5 revendication 15, dans laquelle on ajoute de l'ammoniaque au mélange de phosphates.

17/ - Ciment chirurgical ou dentaire, apte à faire prise en donnant une hydroxyapatite phosphocalcique (HAP) conformément au procédé selon l'une des  
10 revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend un mélange de phosphate monocalcique (MCP), phosphate tricalcique (TCP) et phosphate tétracalcique (TTCP).

18/ - Ciment pour la fabrication de pièces moulées à usage chirurgical ou prothétique, apte à faire  
15 prise en donnant une hydroxyapatite phosphocalcique (HAP) conformément au procédé selon l'une des revendications 1 à 11, et à subir une calcination en vue de son frittage, caractérisé en ce qu'il comprend un mélange de phosphate monocalcique (MCP), phosphate tricalcique (TCP) et  
20 phosphate tétracalcique (TTCP).

19/ - Ciment selon l'une des revendications 17 ou 18, caractérisé en ce qu'il comprend un mélange sous forme de poudre de granulométrie inférieure à 150 microns, de phosphate monocalcique monohydrate (MCPM), de phosphate  
25 tricalcique bêta (BTCP) et de phosphate tétracalcique (TTCP) dans les proportions molaires suivantes :

- proportion de MCPM comprise entre 3 et 20 %,
- proportion de BTCP comprise entre 6,6 et 57 %,
- proportion de TTCP comprise entre 40 et 73 %.

20/ - Set chirurgical ou dentaire, caractérisé en ce qu'il comprend une dose (4) de ciment conforme à l'une des revendications 14 ou 16, conditionnée de façon stérile, un conteneur (5) de solution aqueuse de glycérophosphate conditionnée de façon stérile et des  
35 moyens (3) d'injection d'une dose de solution dans la dose de ciment.

1/1

Fig. 1

